

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年10月9日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082308 A1(51) 国際特許分類:
A61P 35/00, 37/04, A23L 1/30, 1/212

A61K 35/78,

(74) 代理人: 細井 貞行, 外(HOSOI, Sadayuki et al.); 〒112-0001 東京都文京区白山5丁目14番7号早川ビル Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03944

(22) 国際出願日: 2003年3月28日 (28.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-95590 2002年3月29日 (29.03.2002) JP

(71) 出願人 および

(72) 発明者: 城田 安幸 (SHIROTA, Yasuyuki) [JP/JP]; 〒036-8252 青森県弘前市旭ヶ丘2丁目4-4 2 Aomori (JP).

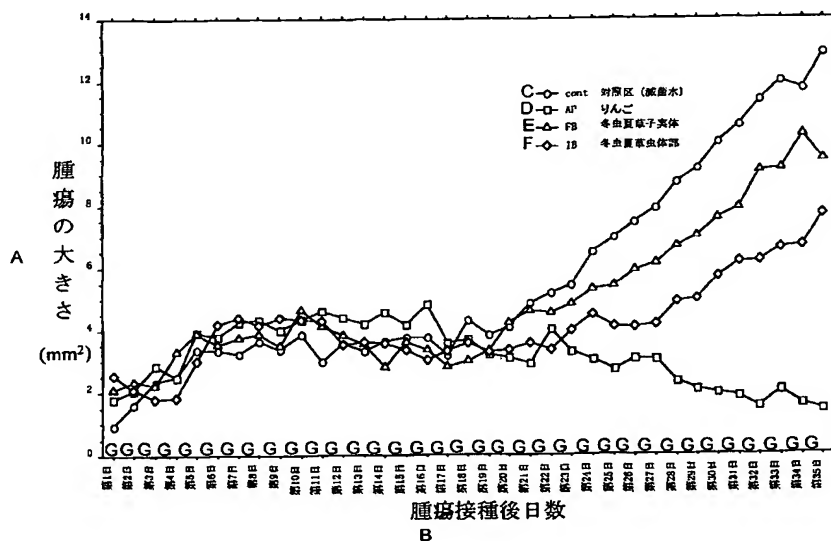
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

[続葉有]

(54) Title: DRUGS INCLUDING ANTICANCER AGENTS AND IMMUNOPOTENTIATORS AND HEALTH FOODS AND DRINKS

(54) 発明の名称: 抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤及び健康飲食物



A...TUMOR SIZE (mm²)
 B...TIME (DAYS) AFTER INOCULATION OF TUMOR
 C...CONT CONTROL LOT (STERILIZED WATER)
 D...AP APPLE
 E...FB FRUIT BODY OF *CORDYCEPS SINENSIS*
 F...IB INSECT BODY OF *CORDYCEPS SINENSIS*
 G...DAY

(57) Abstract: It is clarified that, by administering fruits belonging to the genus *Malus* such as *Malus domestica* and *Malus pumila* or fruits belonging to the genus *Pyrus* or materials originating in these fruits, the natural immune resistances of natural killer cells, macrophages, and

[続葉有]

WO 03/082308 A1



OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 補正書・説明書

規則4.17に規定する申立て:

- すべての指定国のための出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て (規則4.17(ii))

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

so on and the activity of lymphocytes are elevated and, in its turn, cancer cells are suppressed. Moreover, canceration of non-cancer cells can be prevented thereby. It is also found out that the onset of cancer can be prevented, i.e., a preventive effect is achieved, merely by taking these fruits everyday. It is furthermore found out that not only mature apple fruits but a mixture of mature and immature fruits and a material made from immature fruits alone similarly prevent the onset of cancer.

(57) 要約: りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実を投与することにより、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力やリンパ球の活性が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけでなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。更に、りんごの成熟果実だけでなく、これに未熟果実を混入させたり、未熟果実のみを材料としても、同様に癌の発生を防ぐことが可能であることが明らかになった。

明 細 書

抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤及び健康飲食物

技術分野

5 本発明は、例えばりんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や例えば梨などの *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を材料とした抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤、並びに抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康食品や飲料などの健康飲食物に関する。

10 詳しくは、上記りんご *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質をそのまま、又はジュース等に加加工したもの、或いは上記りんご *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実を、水、アルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤、並びに抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康食品や飲料などの健康飲食物、更にりんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び又は未熟果実
15 を材料とした抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤、並びに抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康食品や飲料などの健康飲食物に関する。

背景技術

20 従来、この種の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤及び健康飲食物として、冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* のエキスを投与することで、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力を高め、癌細胞の増殖を防いで癌が予防又は抑制され、日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることを明らかにしたものがある（例えば、特許文献1参照）。

また、りんご果汁を用いた健康食品として、果汁とプロアントシアニジン含有物とを混合した後、この混合液を粉末化して果汁粉末組成物を製造し、その果汁粉末組成物を有効成分として含有させて健康食品とすることにより、果汁自身に由来する成分が持つ機能の他に、プロアントシアニジンに起因する、例えば抗酸化活性、抗変異原性活性、抗潰瘍活性、便排泄物の消臭効果、糖尿病性合併症の予防などの機能をも有することを明らかにしたものである（例えば、特許文献2参照）。

[特許文献1]

特開平11-228440号公報（第1頁、第4頁、図1）

[特許文献2]

特開2001-275604号公報（第1頁、第7頁）

しかし乍ら、このような従来の薬剤及び健康飲食物では、冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* のエキスを使用するが、この冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* は高価でしかも入手が困難であるため、誰にでも容易に投与できないという問題がある。

また、従来のりんご果汁を用いた健康食品には、人に対する抗癌剤や免疫賦活剤などの薬効に関する記載が全くない。

ところで、りんご *Malus domestica* は、原産地がアジア西部から中近東と推測され、4000年前からすでに栽培されている歴史の古いバラ科の果樹である。

日本で現在栽培されているものは、明治以降に輸入されて来たものや、本邦で品種改良されたものである。ヨーロッパには、「りんごを1個、毎日食べると医者が必要としない」という諺があるように、果実に含まれる食物繊維のペクチンには整腸作用があることが知られていた。更に、利尿作用のあるカリウムやエネルギー源となる果糖やブドウ糖も多く含まれることが知られてきた。

しかし、りんご果実の薬効に対する医学、薬学的な研究は、ほとんど行なわれておらず、これに類するものとして、りんご酢を補助成分とした健康食品や、りんご *Malus domestica* を用いた免疫強化食品は提案されているが、特にりんご果実の抗癌作用や免疫賦活作用については、りんごポリフェノールに抗腫瘍効果があるという、弘前大学医学部三浦らの研究を除いては、

5 ほとんど皆無の状態であった。

即ち、りんご果実そのものの薬効に関する具体的な研究は行なわれず、その薬効のメカニズムについては全く解明されておらず、更に抗癌剤、免疫賦活剤としての研究、更には癌の予防剤としての研究は全く手付かずの状態であ

10 った。

現在、日本人の死亡原因第1位は癌であり、癌に対する治療法として、外科的手術、放射線治療、抗癌剤による化学的治療等が行なわれているものの、抗癌剤が有効な癌は限られており、さらに抗癌剤の副作用による死亡等は社会的に重要な問題となっている。

15 一方、人間や動物には本来、病原微生物から体を守る免疫機構が備わっており、癌細胞は体内に発生した本人由来の異物であるため、免疫力が高い場合はナチュラルキラー細胞やマクロファージの働きなどで排除される。

しかし、老化やストレスの蓄積により免疫力が低下した場合には、癌細胞が増殖する。

20 本発明のうち請求項1～3、6記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実を用いることで、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力やリンパ球の活性を高め、癌細胞の増殖を防ぎながら癌を予防又は抑制することを目的としたものである。

25 請求項4記載の発明は、請求項1～3に記載の発明の目的に加えて、状況に応じた適切な投与を可能にすることを目的としたものである。

請求項 5、7 記載の発明は、請求項 1～4 または 6 に記載の発明の目的に加えて、より高い抗腫瘍効果や免疫賦活効果を得ることを目的としたものである。

5 発明の開示

本発明者は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質の抗癌、制癌効果を、様々な動物実験をはじめ、人を対象にした研究を行なうことで明らかにし、本発明を完成した。

10 前述した目的を達成するために、本発明のうち請求項 1 記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤である。

15 請求項 2 記載の発明は、請求項 1 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

20 請求項 3 記載の発明は、請求項 1 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

ここで言う上記アルコール等の有機溶媒とは、例えばアセトン、エーテル、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン等である。

25 このような構成から生じる請求項 1～3 記載の発明の作用は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質か、或いは該果実を水、アルコール

等の有機溶媒で抽出した抽出物又は該抽出物由来の物質を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけでなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

請求項 4 記載の発明は、請求項 1、2 または 3 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、注射等により投与する構成を加えたことを特徴とする。

このように追加した構成から生じる請求項 4 記載の発明の作用は、請求項 1、2 または 3 記載の発明の作用に加え、投与方法として経口投与が一般的であるが、経皮、注射等のいずれでも可能である。

請求項 5 記載の発明は、請求項 1、2、3 または 4 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実のどちらか一方又は両方を材料とした構成を加えたことを特徴とする。

このように追加した構成から生じる請求項 5 記載の発明の作用は、請求項 1、2、3 または 4 記載の発明の作用に加えて、りんごの成熟果実だけでなく、これに未熟果実を混入させたり、未熟果実のみを材料としても、同様に癌の発生を防ぐことが可能であることが明らかになった。

そして、請求項 6 記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を材料とした抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康飲食物である。

このような構成から生じる請求項 6 記載の発明の作用は、りんご *Malus*

domestica 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけでなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

請求項 7 記載の発明は、請求項 6 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実のどちらか一方又は両方を材料とした構成を加えたことを特徴とする。

このように追加した構成から生じる請求項 7 記載の発明の作用は、請求項 6 記載の発明の作用に加えて、りんごの成熟果実だけでなく、これに未熟果実を混入させたり、未熟果実のみを材料としても、同様に癌の発生を防ぐことが可能であることが明らかになった。

図面の簡単な説明

図 1 は、腫瘍MethA接種後における各試験区のマウスの腫瘍成長曲線（平均値）を示すグラフである。

図 2 は、腫瘍非接種及び接種後に腫瘍が治癒したマウスの、腹腔マクロファージの食食能力を示すグラフである。

図 3 は、被験者が毎日りんごをジュースにして 5 週間経口摂取した場合におけるナチュラルキラー細胞の活性の変化を示すグラフである。

発明を実施するための最良な形態

以下、本発明の実施例を図面に基づいて説明する。

この実施例は、りんご *Malus* 属果実として、りんご *Malus domestica*

の果実ジュースを経口投与した場合を示している。

4週齢のBALB/c マウス（日本クレア製）雌40匹を10匹ずつ4つの試験区に分け、りんご *Malus domestica* の果実ジュースを摂取させる実験区、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* 子実体のエキスを投与区、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* 虫体部のエキスを混合して与える実験区、水のみを摂取させる対照区の、計4区を設けた。

冬虫夏草エキスは、冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* 100グラムを1リットルの蒸留水で70分煎じたものを原液とした。

りんご *Malus domestica* の果実のジュースは、水洗した果実の芯（種子を含む）を取り、ポリフェノールやケルセチンが多く含まれた果皮を付けたままジューサーで果汁にし、熱処理や酸化防止処理をせず用いた。

冬虫夏草のエキス、りんごの果実のジュースとも-35℃で凍結保存し、毎日解凍し、飲用水に混入して与えた。

飲用水は水道水をオートクレイブ滅菌したものを用い、毎日取り替え、その飲用水の中にもりんごの果実のジュースや冬虫夏草のエキスを混入し、自由に摂取させた。濃度はすべて体積比で2%とした。

餌はマウス用固形飼料（日本クレア製）を自由摂食させ、飲水量と共に摂食量も記録した。

マウスの飼育は大型ケージを用い、一つのケージに5匹ずつ飼育した。

マウスはすべて個体識別を行ない、体重も毎日記録した。

飼育室内は温度25℃、湿度55%に保ち、照明は明：暗＝12時間：12時間とした。

4週齢から9週齢まで自由生活をさせ、9週目の中間日にマウスの腫瘍MethAを 1×10^5 皮下に注射することにより接種した。

接種に先立ち、接種部の腹部側面の体毛を剃り、腫瘍の定着の観察を、より正確に行なうようにした。腫瘍の短径と長径をデジタルノギスで毎日測定

し、抗癌効果の判定基準とした。

癌によりマウスが死亡した場合は、すべて解剖し、腫瘍の他の臓器への転移、腹水の有無を調べ、ホルマリン溶液中に保存し、適宜、組織科学的研究も行なった。

- 5 腫瘍MethAの接種後、水のみを与えられた対照区に比較して、りんご *Malus domestica* の果実ジュース投与区のマウスに著しい生存期間の延長が認められ、明らかな延命効果が認められた。

更に腫瘍径の大きさが、対照区や他の実験区に比べ、著しく小さく押さえられ、りんご果実の抗腫瘍効果が、明確に現れている。

- 10 以下に、より詳細に説明する。

腫瘍MethAの接種後25日目に水のみを与えられた対照区の1匹が最初に死亡し、28日目に冬虫夏草投与区の個体も1匹死亡した。しかし、その後32日目までは死亡が見られなかった。

- 15 また、りんご果実ジュース投与区では35日まで死亡が観察されなかった。50%死亡日は、対照区は39日であるが冬虫夏草区では44日、りんご果実ジュース投与区では53日と、対照区と比較して夫々5日と14日も延命効果が得られた。

次に、腫瘍MethAの接種後35日までの、各試験区の個体の腫瘍の大きさの変化を図1に示した。

- 20 その結果、図1から明らかなようにりんご果実ジュース投与区のマウスの腫瘍の成長速度は、冬虫夏草区に比較して約1/4、水のみを与えられた対照区に比較して約1/10に抑制された。

FisherのPLSD検定の結果、これらの値は統計学的に明らかに有意な差であることが判明した。

- 25 このことから、りんご果実ジュースにより、抗癌、さらに制癌効果が高まっていることが判明した。

また、対照区では腫瘍の発生が抑制されたマウスが2匹であるのに対し、りんご果汁投与区では6匹が抑制された。これらは、一度定着しかけた腫瘍が、マウスの自然免疫力の高揚により、排除されたことを示している。

5 更に、りんご果汁投与区で、最初定着した腫瘍が5.1 mm²の大きさにまで成長した後、消滅することが観察された。

また、りんご果実ジュース投与区において、腫瘍の発育に著しい遅延効果が現われるマウスも観察された。

一方、水のみが与えられた対照区のマウスの腫瘍は、個体を死にいたらしめるまで増加し続けるのみであった。

10 しかし、りんご果汁投与区では腫瘍の成長が停止するだけではなく、その大きさが減少することが観察された。

これは、りんご果汁の経口投与により、腫瘍の発育が抑制されただけではなく、腫瘍がネクロシスを起したためと思われる。

15 そして、新たに行なった繰り返し実験の結果から、りんご果実ジュースが、更に著しい抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。

20 水のみを与えた対照区のマウスの生存率は30%であったが、りんご果実ジュース投与区は80%であり、冬虫夏草区の50%をも上回っていた。更に、腫瘍が発達し死亡したマウスの生存期間は、対照区が40日で、冬虫夏草区は46.4日であったが、りんご区は77日と約2倍もの延命効果が認められた。

また、腫瘍接種後28日目の腫瘍の大きさは、対照区が11.0 mm²（腫瘍の長径×短径の平方和）、冬虫夏草区が7.5 mm²であるのに対し、りんご区は1.3 mm²と著しく腫瘍の成長を抑制した。

25 これらの効果は、従来免疫賦活剤として使用されてきた抗癌溶連菌製剤（OK-432；商品名ピシバニール）や抗癌多糖体（PSK；商品名クレスチン）の効果を上回るものである。

また、生後4週齢のBALB/cマウス（日本クレア製）雌20匹を10匹ずつ2つの試験区に分け、りんご *Malus domestica* の果実ジュースを摂取させる実験区と滅菌水のみを与える対照区を設け、3ヶ月間、毎日、果実ジュースを（容積比2%）摂取させたマウスに、発癌物質アゾキシメタンを注射で皮下に接種した。

その後、更に3ヶ月間、毎日、りんご果実ジュースを飲用させ、しかる後に解剖を行ない、りんご果実ジュースの連続投与が、発癌物質の作用に及ぼす影響を調べるために、食道、胃、腸に発生した腫瘍の数、及び大きさをそれぞれ測定した。

その結果、腫瘍の数は、対照区が平均10.6個、りんご果実ジュース区は6.9個と約65%に抑制されたが統計的に有意な差は得られなかった。

しかし、腫瘍の長径と短径を測定し、楕円に近似した表面積の平均値は、対照区が162.0であったのに対し、りんご果実ジュース投与区では90.6と約50%に抑制されていることが判明した。更に、この差は3.0%水準で統計的に有意な差であった。

つまり、りんご果実ジュースを飲み続けることで、アゾキシメタンのような強力な発癌物質が接種された場合も、癌細胞の成長を抑制できることが明らかになった。

りんご果汁の経口投与による抗癌、制癌効果は、消化管のリンパ濾胞や腸管粘膜上皮細胞より吸収されたりんご果実や果汁が、全身性免疫を賦活化させることにより発揮されると考えられる。特にマクロファージの貪食活性が著しく高められることが判明した。

以下、本発明者が行なったマクロファージの貪食活性について述べる。

上述したりんご果汁の抗腫瘍効果を明らかにした実験で、接種したMeth Aの増殖を抑制し、癌を治癒したマウスを、各実験区3匹ずつ用い、腹腔マクロファージの貪食能を調べた。

方法は通常のやり方で、生理食塩水を腹腔に注入し回収したマクロファージを、シャーレの中のMEM培地に入れ、CO₂インキュベータで30分間培養した。

しかるのち、餌としてイーストを与え、1時間培養を行ない、メイ・グリンワルド、ギムザ染色を行ない、その間にマクロファージが貪食したイーストの数から、貪食能を求めた。

結果は図2に示す通り、腫瘍非接種区に比べ、接種区のマウスのマクロファージが高い貪食能を示した。とりわけ、りんご果汁を摂取したマウスのマクロファージの貪食能が、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* のエキス投与区のマウスのものより高い値を示した。対照区として用いた滅菌水のみを与えた区より、約1.5倍もの値を示した。

同様の実験を他のマウスを使い繰り返し行なったところ、対照区のマウスのマクロファージの平均イースト貪食数は2.0個であったが、冬虫夏草区では4.0個、りんご区は4.3個で最も高い値を示し、統計的に有意な差を示した。対照区に対し2倍もの貪食能力をりんご区のマクロファージは示した。

このことから、マクロファージの貪食能が、りんご果汁を連続摂取することにより、腫瘍細胞を攻撃し、抗腫瘍効果が高まったことが示唆された。

更に、後述するように末梢血中のキラーT細胞やヘルパーT細胞の頻度や活性も高まっていることが、ファックスを用いた末梢血のリンパ細胞の研究からも明らかになった。りんご果実果汁はナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の本来備わった免疫力を高め、癌細胞の増殖を防ぎ、癌を予防、もしくは抑制していると考えられる。

ところで、マクロファージやナチュラルキラー細胞等の貪食細胞以外の免疫を担当する細胞として、前述したリンパ球がある。

リンパ球にはB細胞とT細胞があり、自己以外の細胞を特異的に認識でき

る。T細胞には癌のように異常になった細胞を特異的に攻撃するキラーT細胞と、その働きを助すけるヘルパーT細胞がある。

これらキラーT細胞とヘルパーT細胞の頻度を、次に調べた。

りんご果実ジュースの抗腫瘍効果を明らかにする実験で、腫瘍を接種した
5 マウスで腫瘍が治癒したマウスに、その後もりんご果実ジュースを投与し続け、5ヶ月たったマウスのヘルパーT細胞とキラーT細胞の頻度を求めた。

その結果、水のみを与えた対照区のマウスのヘルパーT細胞の頻度は6%であったのに対し、冬虫夏草区は30.2%、りんご区は31.8%と約5
10 倍もの差が現われた。ただし、冬虫夏草区とりんご区との間に統計的な差はなかった。

腫瘍細胞を直接攻撃するキラーT細胞の頻度は、対照区は1.8%で冬虫夏草区は7.7%、りんご区は10.4%とりんご区が最も高かった。

りんご区と冬虫夏草区とは3%水準で、りんご区と対照区とは0.01%
15 の確率で統計的に有意な差があった。即ち、りんごジュースを飲み続けることで、マウスは癌細胞を直接攻撃するキラーT細胞、それを助けるヘルパーT細胞などのリンパ球の頻度を増加し、ナチュラルキラー細胞やマクロファージの食食能を高めることで、接種された腫瘍MethAを排除したと思われる。

りんごジュースに含まれるどのような成分に抗腫瘍効果や免疫賦活効果
20 があるかを明らかにするため、りんご果実ジュースを次の7つに分けた。

1 ; ジュースからポリフェノールのみを除去したもの（ペクチン、酵素及び未知の物質）。

2 ; (1) を加熱し（120℃, 20分間）酵素を失活させたもの。

3 ; ジュースからペクチンを除去したもの（ポリフェノール、酵素
25 及び未知の物質）。

4 ; (3) を加熱し（120℃, 20分間）酵素を失活させたもの。

5 ; ポリフェノール、ペクチンともに除去したもの（酵素及び未知の物質）。

6 ; (5) を加熱し (120℃, 20) 酵素を失活させたもの（未知の物質）。

5 これらに対照区として、滅菌水のみを与えた対照区の7試験区を設け、マウスの腹腔マクロファージに直接これらの物質を与え、マクロファージの食能に及ぼす影響を調べた。

なお、実験方法は通常のやり方で、1000 μ l（マイクロ・リットル）のMEM培地に対し10 μ lの試料を入れた。

10 その結果、マクロファージの食能は(3)の非加熱ポリフェノールを投与した実験区で最も高い値を示し、統計的に有意な差が認められた。

ところが、同じ7種類の物質を、それぞれ3ヶ月間経口投与したマウス（各試験区10匹）の腹腔マクロファージの食能を調べたところ、(1)の非加熱ペクチンの投与区で最も高い値を示し、他区に比べて統計的に有意差

15 があった。

つまり、マクロファージに直接りんご果実ジュースの成分を投与した実験の結果と、マウスに経口投与し、そのマウスの腹腔マクロファージを取り出し食能を調べた2つの実験の結果に矛盾が生じた。ただし、いずれの場合も、りんごジュースをそのまま投与されたマウスのマクロファージの食能

20 より劣ることが判明し、りんごジュースの成分を分けて投与するより、りんごジュースそのものを与える方が、より効果的に抗腫瘍効果や免疫賦活効果を高めることが判明した。

現代薬科学や食品科学では、りんご果実ジュース等に含まれる様々な物質を分析し、分子の構造等を決定し、それらを分けて与え、その抗腫瘍効果や免疫賦活効果を調べる方法が基準的な方法である。

25

今回の実験で明らかになったことは、その分析の方法自体に問題があると

いうことである。つまり、様々な物質が総合的に働き、りんご果実ジュースの抗腫瘍効果や免疫賦活効果を高めていると思われる。

りんごの成分をポリフェノールやペクチンに分けて用いるのではなく、りんご果実ジュースそのものを、そのまま用いることの方が、りんごの抗腫瘍効果や免疫賦活効果を高めることができることを、本発明者は明らかにした。

マウスの実験結果を踏まえ、次に人を対象にした研究を行なった。

つまり、りんご果実をそのままジュースにした、加熱処理やビタミンC等による防腐処理を施さないジュースに、冬虫夏草を上回る免疫賦活効果があるかどうかを明らかにした。

即ち、りんご果実の芯を取り果皮が付いたままジューサーでジュースにし、毎日飲用することで、ナチュラルキラー（NK）細胞の活性が上がるかどうかを明らかにした。

ヘルシンキ宣言にのっとり研究を計画し、37名（男性19、女性18）のボランティアが毎日2個のりんご（品種；ふじ）をジュースにして5週間飲用した。飲用前、飲用開始2週間後、飲用開始5週間後、更に飲用停止5週間後に採血してNK活性値、血糖値、中性脂肪値、総コレステロール値、HDL-C（高コレステロール）値を調べた。

その結果、飲用前のNK値は38.8、飲用開始2週間後のNK値は30.2、飲用開始5週間後は46.8、飲用停止5週間後は31.7であった。

即ち、5週間に亘ってりんご果実ジュースを飲み続けた場合、図3に示す通り、5週間目に明らかに統計的に有意にNK活性値が高くなることが判明した。

更に、その値は長尾（2000）らが行なったラクトバチルス カゼイ シロタ株を含んだヤクルトを3週間飲用した場合の結果を上回るものであった。

また、りんご果実ジュース飲料前のNK活性値が低い被験者ほどNK値は高くなり、異常に低いNK値を示した被験者も正常値に戻ることが判明した。

5 りんご果実ジュース飲用前と飲用5週目の血糖値、中性脂肪値、総コレステロール値、HDL-C（高コレステロール）値を比較したところ、統計的に有意に血糖値が下がることも明らかになった。

10 以上の実施例により、りんご果汁が顕著な抗癌、制癌効果を有することが裏付けられた。更に、その機構はナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の「自然免疫」を活性化し、併せてキラーT細胞やヘルパーT細胞の頻度を増し、機能も増加させることが明らかになった。

なお、りんご果実のこれらの効果は、マウスはもとより、人を対象とした研究においても、明らかになった。

15 一方、りんごのペクチンとみかんのペクチンをラットに与え、発癌物質アゾキシメタンを投与した場合、りんごペクチンの投与区により高い制癌効果が見られたことが、富山医科薬科大学の田澤らにより報告されている。

更に、アメリカ・コーネル大学のエバーハードらは、アセトンで抽出したりんごのポリフェノールにビタミンCを大きく上回る抗酸化活性があると報告している。

20 ひとくちにりんごポリフェノールと呼ぶが、その中にはフラボノイドやカテキンなど300種類以上の物質が含まれ、それらの中のどのような物質が、抗酸化活性を高めているのかは明らかではない。

次に、本発明に基づく健康飲食物として、開発が可能なりんご果実ジュースの具体例について述べる。

25 結実後1～2ヶ月の未熟果実は、所謂「みすぐり」の過程で、大きな果実を収穫するために半分以上が摘果され、捨てられる。これらの未熟果実には、成熟果実に比べ単位重量当たり約10倍のポリフェノールが含まれる。

これらの未熟果実を材料として、果実の芯を取り果皮が付いたままジュースーによりジュースを作り、マウスに飲ませ、抗腫瘍効果が高まるかどうかを明らかにした。更に、これら未熟果実のジュースを成熟果実のジュースに混合したものの、抗腫瘍効果についても調べた。

- 5 また、りんご *Malus domestica* に比べ、単位重量当たりで、より多くポリフェノールを含むクラブアップル *Malus pumila* 数系統の果実や *Pyrus* 属果実の芯を取り果皮が付いたままジュースーでジュースにし、マウスに与え、上述の実験と同様の方法で、抗腫瘍効果、免疫賦活効果を調べた。更に、クラブアップル *Malus domestica* 数系統の果実を果皮が付いたままジュースーでジュースにしたものを、りんご *Malus domestica* 成熟果実のジュースに混合したものの、抗腫瘍効果も調べた。これは、りんご *Malus domestica* 成熟果実ジュースに多く含まれるペクチンと、クラブアップル *Malus pumila* の果実や *Pyrus* 属果実に多く含まれるポリフェノールを混合することで、両物質の頻度を高め、新たな抗腫瘍効果、免疫賦活効果を高める機能性食品や医薬品の開発を目的として行なったものである。
- 10 これらの結果、りんご *Malus domestica* 成熟果実のジュースを単独で与えることに比較し、未熟果実をジュースとして混入した場合や、クラブアップル *Malus domestica* の果実や *Pyrus* 属果実をジュースにし混入して与えた場合に、より高い抗腫瘍効果や免疫賦活効果が得られることが、マウス
- 15 の実験の結果、明らかになった。更に、その機構はナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の「自然免疫」が活性化され、併せてキラーT細胞やヘルパーT細胞の頻度も増し、機能も増加することが明らかになった。

- 20 また、1989年1月27日生まれの犬種（シベリアンハスキー）当時13才の右下の股間に、2001年3月19日ウズラの卵より大きい腫瘍が発見され、外科的手術にて除去したが、2002年5月21日、肺に腫瘍（1.5～2.0cm）が転位していることが発見され、余命1～2ヶ月との診
- 25

断を受けた。2002年6月初旬、水を飲むこともできなくなっていたその犬に、果実の芯を取り果皮が付いたままジューサーでジュースにしたりりんご果実ジュースを経口投与した。毎日、1個のりんご（品種フジ）をジューサーでジュースにし、午前と夜の2回に分けて連続投与したところ、2002年10月5日の診察で腫瘍がなくなっていることが明らかになった。

更に、1992年3月22日生まれの子犬種（シベリアンハスキー）当時10才の左最後方の乳房に、小指の先程度の大きさの腫瘍があるのを2002年5月21日に発見。毎日、1個のりんご（品種フジ）から芯を取り果皮が付いたままジューサーでジュースにし、午前と夜の2回に分けて連続経口投与したところ、2002年10月5日、腫瘍は認められなくなった。

本発明で抗癌効果が明らかになったりんご果実や果汁は、永年、食品として供されてきており、副作用がないことはすでに明らかである。

上述した通り、免疫賦活効果が高いため、抗癌剤として用いるのみならず、健康食品や健康飲料として用いることももちろん可能である。

このように、りんご果実や果汁を日常的に摂取することで、癌を予防することが可能となる。

以上述べてきたとおり、本発明は人類を癌から救い、癌になった患者のQOL（クオリティー・オブ・ライフ）を高めることもでき、人類や動物の医療に貢献できるとともに、農業やりんご産業はもとより、関連する加工産業等の発展に大きく寄与できるものである。

尚、前示実施例では、りんご *Malus* 属果実として、りんご *Malus domestica* やクラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実のジュースを経口投与した場合を示したが、これに限定されず、これら以外の例えばズミなどの *Malus* 属果実を使用するか、又は例えば梨などの *Pyrus* 属果実などを使用したり、これら果実由来の物質を使用したり、或いはりんご *Malus* 属果実の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いたり、りんご *Malus* 属

果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いたり、経口投与以外の経皮、注射等のいずれで投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

また、上述したりんごや梨の果実に、例えば杏や李や桜桃やニワウメなどの *Prunus* 属果実、ボケなどの *Chaenomeles* 属果実、マルメロなどの *Cydonia* 属果実、柿などの *Diospyros* 属果実、桑などの *Morus* 属果実、ノイバラなどの *Rosa* 属果実、カラタチなどの *Poncirus* 属果実、ビワなどの *Eriobotrya* 属果実等を混合して投与したり、或いは例えば杏や李や黄桃やニワウメなどの *Prunus* 属果実、ボケなどの *Chaenomeles* 属果実、マルメロなどの *Cydonia* 属果実、柿などの *Diospyros* 属果実、桑などの *Morus* 属果実、ノイバラなどの *Rosa* 属果実、カラタチなどの *Poncirus* 属果実、ビワなどの *Eriobotrya* 属果実等を単独で投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

産業上の利用可能性

以上説明したように、本発明のうち請求項 1～3、6 記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質か、或いは該果実を水、アルコール等の有機溶媒で抽出した抽出物又は該抽出物由来の物質を投与することにより、ナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力やリンパ球の活性が高まって、既に発癌した細胞が制御されるだけではなく、未だ発癌していない細胞の癌化をも予防することが明らかになり、しかも日常的に摂取することで、癌の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

つまり、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を用いること

で、本来備わったナチュラルキラー細胞やマクロファージ等の自然免疫力やリンパ球の活性を高め、癌細胞の発生や増殖を防ぎながら癌を予防又は抑制できた。

5 更に、その効果の程度は、従来から免疫賦活剤として提案されている冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* のエキスを比べ、より効果的に癌を抑制、制御することも判明した。

更にまた、発癌した個体に対し、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を投与することで、発癌者の Q O L を改善し、著しい延命効果があることも明らかにした。

10 従って、冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* のエキスを投与する従来のものに比べ、安価でしかも入手が容易であるから、誰にでも容易に投与できる。

請求項 4 の発明は、請求項 1 ～ 3 の発明の効果に加えて、投与方法として経口投与が一般的であるが、経皮、注射等のいずれでも可能であるため、状況に応じて適切な投与ができる。

15 請求項 5、7 の発明は、請求項 1 ～ 4 または 6 の発明の効果に加えて、りんご *Malus domestica* 成熟果実に未熟果実を混入した場合や、クラブアップル *Malus domestica* の果実を混入して与えた場合には、りんご *Malus domestica* 成熟果実を単独で与えた場合に比べ、より高い抗腫瘍効果や免疫賦活効果が得られることが明らかになった。

また、未熟果実を使用する場合には、従来、摘果されて捨てられていた未熟果実を収穫して、未熟果実のジュースとして利用できると共に、害虫や病害が発生する前に収穫するため、殺虫剤や殺菌剤などの農薬の散布を行わなくても収穫できることになる。

25 このことは、農薬に要した経費が削減できるのみならず、農薬を使用しない有機な果実のジュースを容易に作ることができ、新たな健康食品の材料と

して、産業の発展に寄与すること大である。

請 求 の 範 囲

1. りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

5 2. 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた請求項 1 記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

10 3. 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた請求項 1 記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

15 4. 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、注射等により投与する請求項 1、2 または 3 記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

5. 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実のどちらか一方又は両方を材料とした請求項 1、2、3 または 4 記載の抗癌剤や免疫賦活剤等の薬剤。

20 6. りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実又は該果実由来の物質を材料とした抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康飲食物。

25 7. 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実のどちらか一方又は両方を材料とした請求項 6 記載の健康飲食物。

補正書の請求の範囲

[2003年7月29日 (29. 07. 03) 国際事務局受理：出願当初の請求の範囲1,2,3,4及び6は補正された；出願当初の請求の範囲5及び7は取り下げられた；1頁]

1. (補正後) りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は未熟果実のみ、又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

2. (補正後) 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は未熟果実のみの水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた請求項1記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

3. (補正後) 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は未熟果実のみのアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた請求項1記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

4. (補正後) 前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は未熟果実のみの抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、注射等により投与する請求項1、2または3記載の抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤。

5. (削除)

6. (補正後) りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は未熟果実のみ、又は該果実由来の物質を材料とした抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康飲食物。

7. (削除)

条約第 19 条 (1) に基づく説明書

請求の範囲第 1、6 項は、「…Malus 属果実や Pyrus 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は未熟果実のみ、又は…」を減縮限定することにより、少なくとも未熟果実が必須構成であることを明確にした。

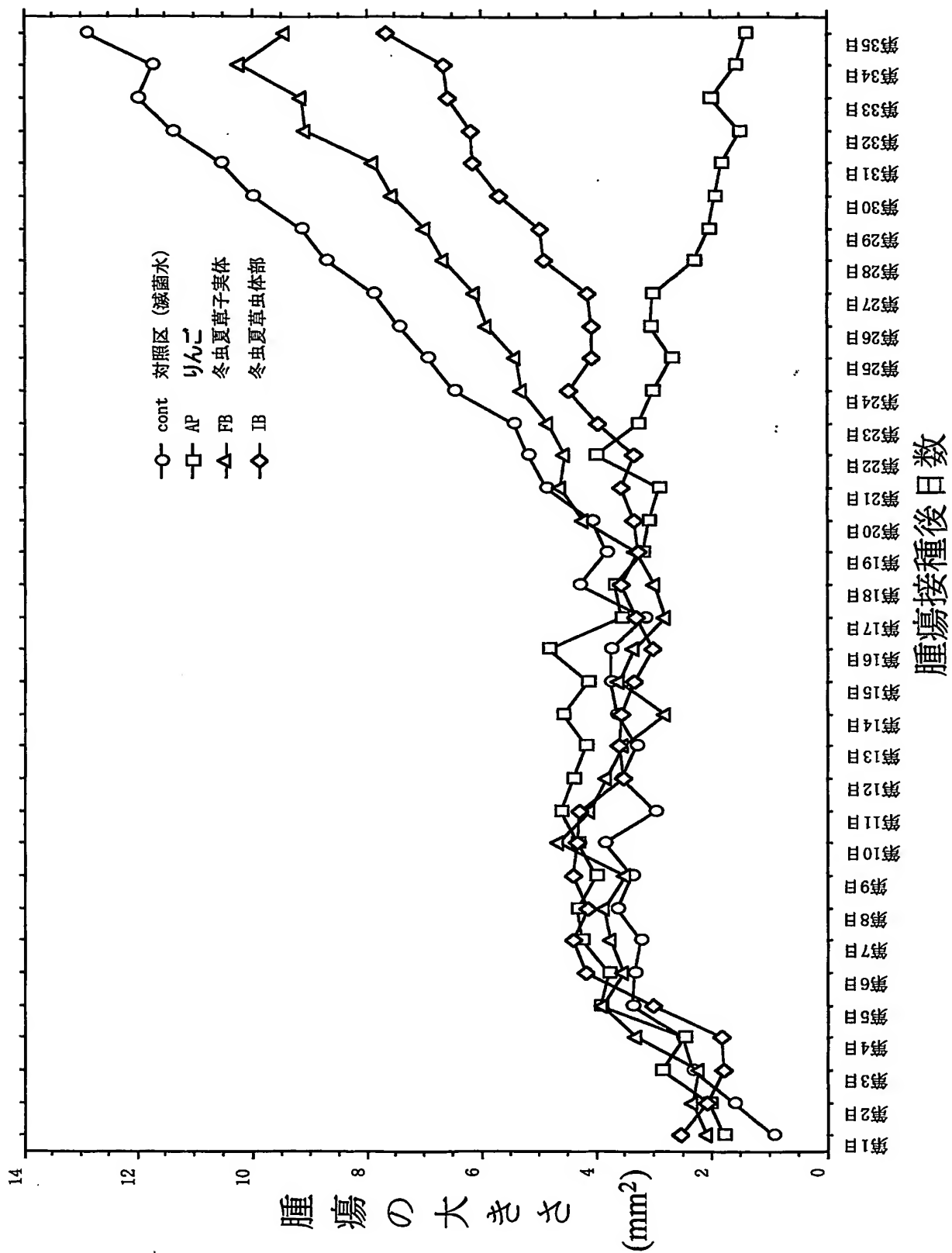
請求の範囲第 2～4 項は、「…Malus 属果実や Pyrus 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方又は未熟果実のみの…」を減縮限定することにより、少なくとも未熟果実が必須構成であることを明確にした。

更に本願は、人を対象にした研究の結果得られた、予防効果のある「抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤」や「抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康飲食物」という顕著な目的効果を達成することを特徴とする。

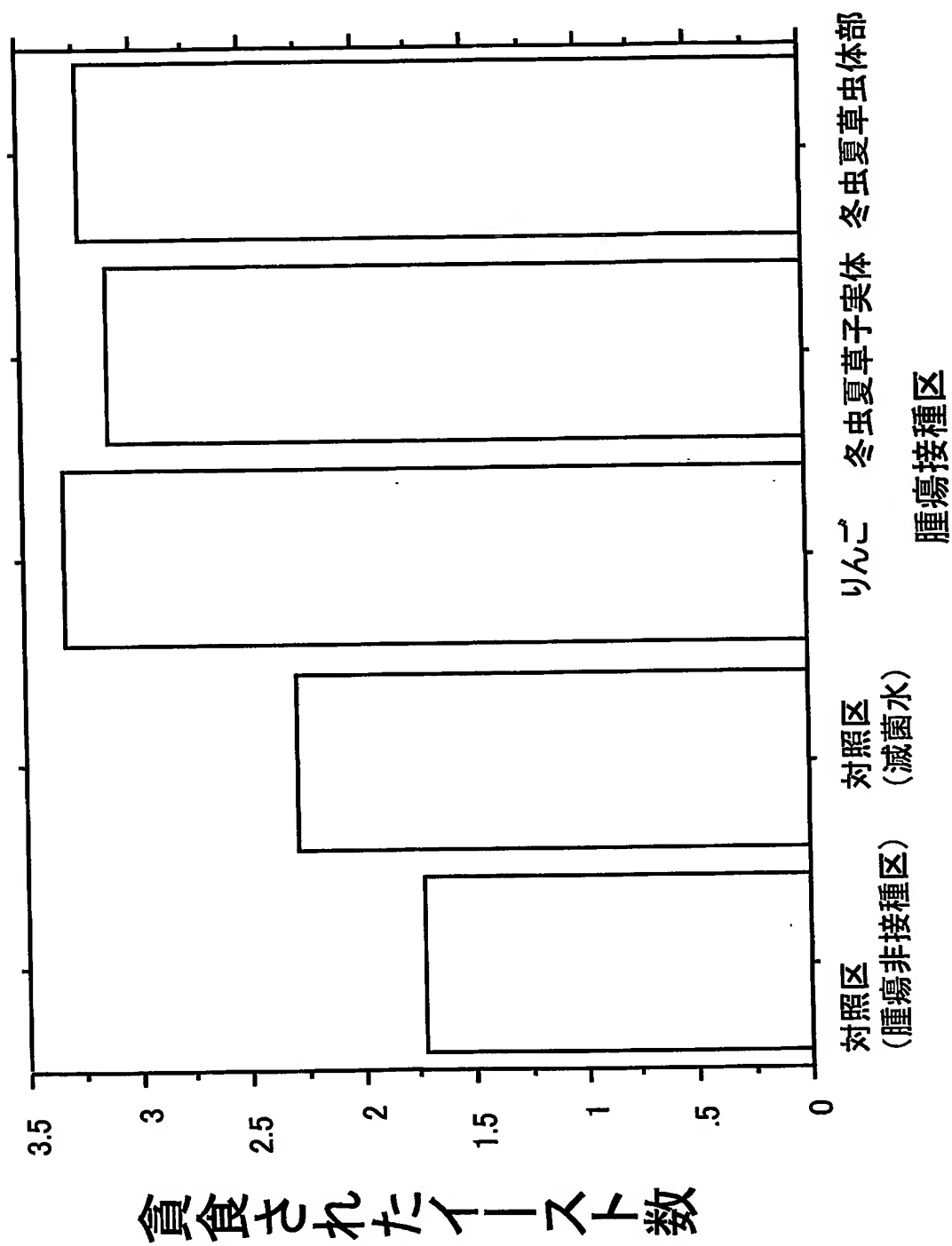
これに対して引用文献 1～6 には、本願の必須構成である「りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実や *Pyrus* 属果実の未熟果実」について全く記載がない。更に引用文献 1 (奥野智旦 et al) 及び引用文献 3 (koich KOSHIMIZU et al) は、人の培養癌細胞を対象にしたものであり、それ以外の引用文献 2、4～6 にも人そのものを対象にした研究の結果は記載されず、これら引用文献 1～6 を組み合わせたとしても、人に対して予防効果のある「抗癌剤や免疫賦活剤などの薬剤」や「抗癌及び癌予防や免疫力を高めるための健康飲食物」は得られない。

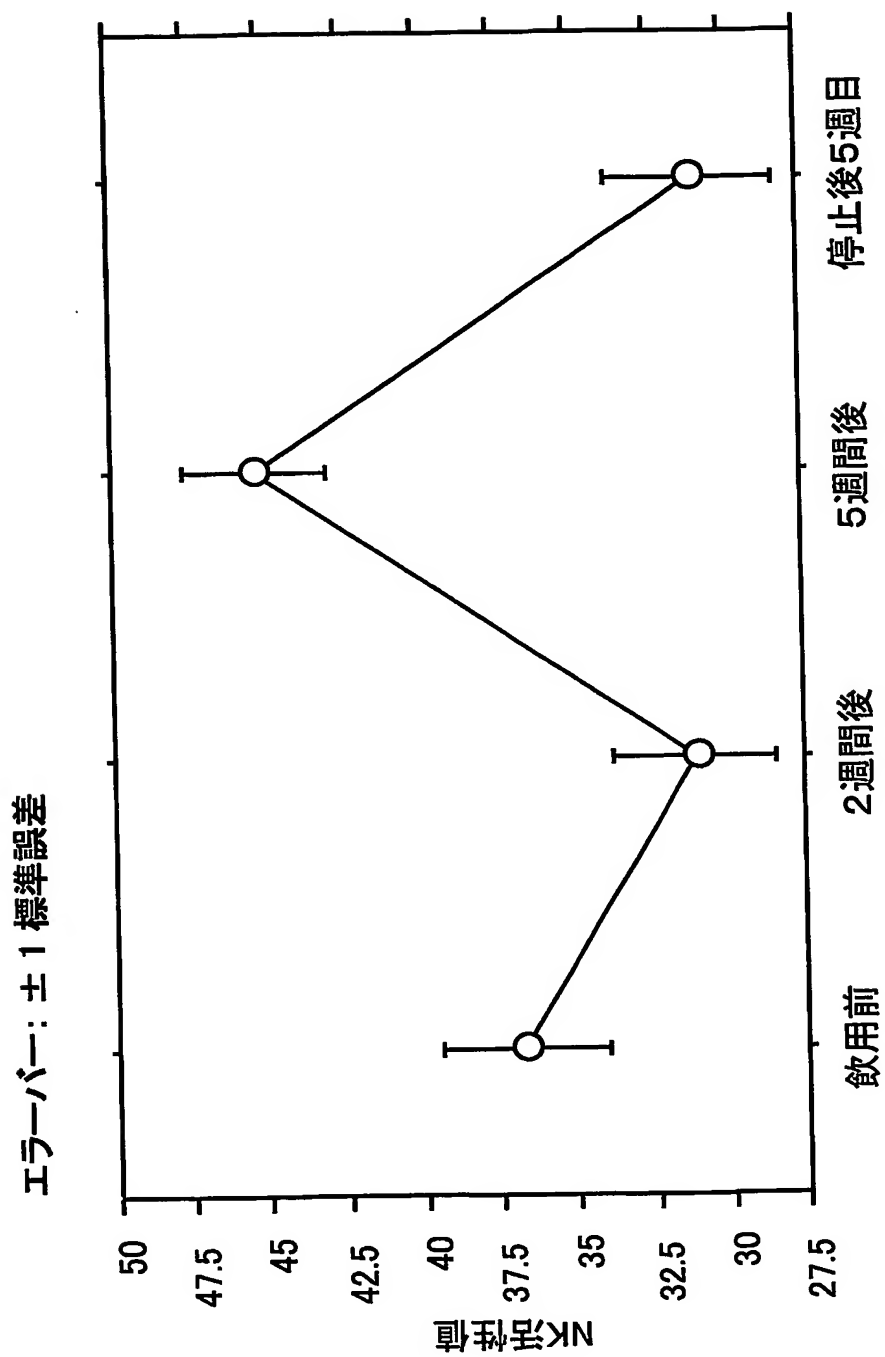
従って、本願の請求の範囲第 1～4 項、第 6 項は、これら引用文献 1～6 記載のものとは基本的に異なり、新規性及び進歩性を有するものである。

第1図



第2図





第3図

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03944

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K35/78, A61P35/00, 37/04, A23L1/30, 1/212

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K35/78, A61P35/00, 37/04, A23L1/30, 1/212

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), JSTPLUS (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Tomoaki OKUNO et al., "Kurabu Ringo Kajitsu no Koensho oyobi Kogan Kassei Busshitsu ni tsuite", Nihon Nōgei Kagaku Taikai Koen Yoshishu, Vol. 2002, page 14	1-7
X	Ichiro HATAYAMA et al., Suppression of tumor metastasis and he patocarcinogenesis in mouse by apple polyphenol, The Japanese Cancer Association Sokai Kiji, 2002 (Mar.), Vol. 60th, pages 476, 1615	1-7
X	Koich KOSHIMIZU et al., Screening of edible plants against possible anti-tumor promoting activity, Cancer Letters, Vol. 39, No. 3, pages 247 to 257; page 254, table.4	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 May, 2003 (16.05.03)

Date of mailing of the international search report
27 May, 2003 (27.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03944

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A.LUGAST et al., Flavonoid aglycons in foods of plant oringin II.fresh and dried fruits, Acta Alimentaria, 2002, Vol.31, No.1, pages 63 to 71	1-7
X	Michael G.L. et al., Content of Potentially Anti-carcinogenic Flavonoids of 28 Vegetables and 9 Fruits Commonly Consumed in The Nethelands, J. Agiric.Food Chem., 1992, Vol.40, No.12, pages 2379 to 2383; page 2383, table II	1-7
X	Hidco OHKAMI et al., Effects of Apple Pectin on Fecal Bacterial Enzymes in Azoxymetane-induced Rat Colon Carcinogenesis, Jpn.J.Cencer Res., 1995, Vol.86, No.6, pages 523 to 529	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/78, A61P35/00, 37/04, A23L1/30, 1/212

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/78, A61P35/00, 37/04, A23L1/30, 1/212

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)
JSTPLUS (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	奥野 智旦 et al, クラブリンゴ果実の抗炎症および抗ガン活性物質について, 日本農芸化学大会講演要旨集, Vol. 2002, p. 14	1-7
X	Ichiro HATAYAMA et al, Suppression of tumor metastasis and hepatocarcinogenesis in mouse by apple polyphenol, 日本癌学会総会記事, 2002 (Mar.), Vol. 60th, p. 476, 1615参照	1-7
X	Koich KOSHIMIZU et al, Screening of edible plants against possible anti-tumor promoting activity, Cancer Letters, Vol. 39,	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.05.03

国際調査報告の発送日

27.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀

4C

8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	No. 3. pp. 247-257, p. 254, TABLE. 4	
X	A. LUGAST et al, Flavonoid aglycons in foods of plant oringin II. fresh and dried fruits, Acta Alimentaria, 2002, Vol. 31, No. 1 pp. 63-71	1-7
X	Michael G. L. et al, Content of Potentially Anticarcinogenic Fl avonoids of 28 Vegetables and 9 Fruits Commonly Consumed in The Nethelands, J. Agiric. Food Chem., 1992, Vol. 40, No. 12, pp. 237 9-2383, p2383 table. II	1-7
X	Hidco OHKAMI et al, Effects of Apple Pectin on Fecal Bacteria l Enzymes in Azoxymetane-induced Rat Colon Carcinogenesis, Jpn. J. Cancer Res., 1995, Vol. 86, No. 6. pp. 523-529	1-7